

La tossicità finanziaria dei farmaci innovativi oncologici

La terapia del cancro è un'estenuante guerra di trincea

Da quando decisi di fare l'oncologo, nel lontano 1979, fino ad oggi, sono bersagliato da slogan trionfalistici che danno il cancro sconfitto entro pochi anni. Ricordo che nel 2004, il quotidiano La Repubblica (18 settembre 2004) scriveva: "Di tumore al polmone tra dieci anni non si morirà più. La sfida che vuole trasformare il peggiore dei 'big killer' oncologici in malattia finalmente curabile è stata lanciata ieri da Umberto Veronesi nel corso della prima Conferenza internazionale sul cancro al polmone promossa dall' Istituto Europeo di Oncologia". Ma quando mai! Siamo nel 2018 e di cancro al polmone si muore oggi come allora.

Nella realtà, la cura del cancro è "un'estenuante guerra di trincea", come la sintetizzavano con efficacia gli oncologi David J. Stewart e Razelle Kurzrock, in un editoriale del 2009 sul Journal of Clinical Oncology dal titolo: "The road to Amiens", la cittadina francese, da cui partì l'8 agosto 1918, l'offensiva alleata, che concluse la Prima Guerra Mondiale. Un'estenuante guerra di trincea, iniziata da quando esistono gli esseri viventi, fatta di sofferenze per i pazienti, le famiglie e i sanitari, di avanzamenti e di sconfitte.

La cura del cancro è molto complicata per tanti motivi. Perché non si tratta di un'unica malattia, ma di centinaia di malattie diverse. Perché è scatenata, alimentata e resa più aggressiva da decine di mutazioni genetiche, alcune delle quali possono rappresentare dei "bersagli" per i "farmaci a bersaglio molecolare". Ma bloccare una o poche mutazioni è come cercare di "fermare tutto il traffico a Manhattan con un posto di blocco in un singolo incrocio". Perché i tumori differiscono tra le diverse persone. Un farmaco che funziona per una non è detto che funzioni per l'altra. E poi, le cellule tumorali, come i batteri, possono sviluppare resistenza ai farmaci e dopo un periodo variabile le metastasi tornano a crescere.

Purtroppo, contrariamente agli slogan trionfalistici, mi sento di affermare che siamo ancora molto lontani da terapie guaritive per tutti i tumori indipendentemente dallo stadio della malattia. In Italia, nel 2014, secondo il rapporto dell'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM), il numero dei decessi per cancro (175 mila), è stato circa la metà del numero delle nuove diagnosi (366 mila) e se la sopravvivenza a 5 anni è passata dal 39% del 1990 al 60% del 2014 (a Parma 59,7%), solo il 27% dei pazienti può essere definito «guarito» e un tumore in stadio avanzato non è (quasi) mai guaribile. Quindi la strada da percorrere è ancora molto lunga e difficile.

I Farmaci antitumorali innovativi: efficacia e costi

La scoperta di un nuovo farmaco, veramente efficace, contro i tumori mi emoziona moltissimo perché ho visto morire familiari, parenti, amici e pazienti. Ricordo che nel 2001 la copertina del Times annunciava i risultati terapeutici dell'Imatinib, meglio noto come Glivec, dandogli l'appellativo di "magic bullet" per avere aumentato di quasi il 90% la percentuale di sopravvivenza a 6 anni dei pazienti con Leucemia Mieloide Cronica, attraverso il blocco dell'attività di una proteina chiamata abl-bcr espressa da un cromosoma denominato Philadelphia. Purtroppo i risultati ottenuti con Imatinib, che è stato il primo farmaco a bersaglio molecolare non sono stati

replicati, con la stessa magnitudine, nei tumori più frequenti del polmone, mammella, colon-retto e prostata. In queste neoplasie i farmaci a bersaglio molecolare e i nuovi farmaci immunoterapici (molecole che, in alcuni casi e temporaneamente, ristabiliscono la capacità del sistema immunitario di riconoscere le cellule tumorali come “nemiche” e distruggerle) non hanno mai la capacità di “guarire” ma possono, quando funzionano, rallentare l’evoluzione della malattia e allungare la sopravvivenza, mediamente di mesi, o, in rari casi, di anni. Allo stesso modo, quando funzionano, possono alleviare i sintomi fisici e migliorare la qualità della vita. Quando funzionano, perchè prima di iniziare un trattamento oncologico, non abbiamo mai la certezza della sua efficacia ma solo delle stime probabilistiche, che verranno confermate o smentite solo durante la terapia.

Non mi piace parlare di “soldi” quando mi riferisco alle terapie, perché come medico vorrei valutare solo la sicurezza e l’efficacia. Ma come professionista-dirigente sanitario e come cittadino non posso ignorare che con i prezzi crescenti e incontrollati dei farmaci oncologici non si potrà andare avanti. Il 42% delle spese per i farmaci oncologici innovativi ad alto costo riguarda il tumore della mammella seguita dal colon-retto, polmone e della prostata.

Il costo giornaliero medio di un farmaco antineoplastico è aumentato da circa 40 euro, nel periodo 1995-1999, a circa 200 euro, nel periodo 2010-2014; il costo medio di una terapia complessiva è passato da circa 3.850 euro, nel 1995-1999, a circa 45.000 euro, nel 2010-2014. La spesa per farmaci oncologici in Italia è passata da circa 1 miliardo, nel 2007, a circa 4 miliardi e 500 milioni, nel 2016. Solo l’UO di Oncologia dell’AOU di Parma, dove lavoro, ha speso, nel 2017, per i farmaci oncologici innovativi, circa 11,5 milioni di Euro, quasi dieci volte il costo del nuovo Day Hospital Oncologico, che inaugureremo a breve. Quadruplicata rispetto a quindici anni fa (nel 2002 circa 3 milioni di Euro).

Il dilemma clinico e etico del valore del tempo della vita si fa sentire più forte quando si parla dei costi delle terapie. Ma qual è il “valore” di un farmaco che, mediamente, allunga la vita di mesi? E quei “x mesi”, definiti statisticamente da una mediana, per qualcuno possono essere anni? e per altri poche settimane?. Che valore hanno quei “mesi” per la persona ammalata, per la sua famiglia e per la società?

La tossicità economica dei farmaci antitumorali: collettiva e individuale.

Fino a poco tempo fa, i costi del trattamento del cancro erano descritti a livello sociale piuttosto che individuale. Ma che cancro e soldi siano parole dipendenti l’una dall’altra lo sanno bene, negli USA, i singoli cittadini. Contrariamente ai paesi europei, dove la sanità è un diritto universale garantito per legge dallo Stato, negli Stati Uniti il sistema sanitario nazionale si fonda, sin dalle origini, su criteri di natura essenzialmente privatistica. Negli USA ammalarsi di cancro aumenta il rischio di bancarotta di oltre due volte e mezzo e le assicurazioni non bastano perchè il 20% dei costi sono a carico degli assistiti. Ad esempio, un ciclo completo con i farmaci immunoterapici Nivolumab (Opdivo, Bristol-Myers Squibb) o Pembrolizumab (Keytruda, Merck), utilizzati nel tumore polmonare avanzato, negli USA, costano circa 100-150.000 dollari. Un paziente

ultrasessantacinquenne iscritto a Medicare, potrebbe pagare fra i 20-30mila dollari. Per una speranza di vita (mediana) di mesi.

Il problema della tossicità finanziaria dei farmaci antitumorali è divenuta talmente rilevante che alcuni studiosi hanno cercato di “misurare” la “financial toxicity” e di graduarla allo stesso modo che si fa per le tossicità “fisiche” come la nausea, il vomito, la tossicità ematologica e gli altri tipi di tossicità. Allo stesso modo si va dalle tossicità più lievi (grado 1) caratterizzate semplicemente da un cambio nello stile di vita e la rinuncia alle spese voluttuarie, al grado più grave (grado 4) con vendita della casa, bancarotta, cessazione delle cure e pensieri suicidi. Un recente studio ha descritto gli “effetti” della tossicità finanziaria nei pazienti oncologici americani dove 42% sperimenta un onere finanziario soggettivo importante o catastrofico, 68% riduce le attività del tempo libero, 46% riduce la spesa per alimenti e abbigliamento e 46% utilizza i risparmi per coprire le spese out-of-pocket. E per risparmiare, 20% assume una quantità di farmaci inferiore a quella prescritta, 19% segue parzialmente le prescrizioni e 24% non segue le prescrizioni del tutto (non si cura). L’aspetto più impressionante è che la bancarotta si associa ad un aumento del 79% del rischio di morte.

In Italia esiste la Financial Toxicity?

Il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) italiano è universalistico e le spese dei farmaci oncologici ad alto costo rientrano nei LEA, cioè i Livelli Essenziali di Assistenza, che sono a totale onere dello stato. Tuttavia, uno studio italiano, pubblicato nel 2016, su una prestigiosa rivista oncologica, ha considerato le risposte ad un quesito sulla tossicità finanziaria individuale di 3760 pazienti arruolati in studi clinici e descrive che 26% si trova in difficoltà economiche già in condizioni basali; questi hanno 35% di probabilità in più degli altri di non avere beneficio dalle terapie sulla qualità di vita e 22.5% sperimenta una tossicità finanziaria aggiuntiva durante la terapia. E anche in Italia, anche se meno rispetto agli USA, la tossicità economica aumenta del 20% il rischio di morte. Quindi anche in Italia si sperimenta un certo grado di tossicità finanziaria, non tanto legato al costo dei farmaci ma alle profonde mutazioni che la malattia introduce nella vita sociale e lavorativa degli individui e delle famiglie. Questi dati rappresentano un campanello d’allarme, che ci costringe a riflettere sui rischi per la salute di un SSN, che divenisse insostenibile e perdesse le caratteristiche di universalità.

Quali proposte per mantenere la sostenibilità dei trattamenti oncologici innovativi?

Qualcosa si sta facendo. Nel campo dell’appropriatezza prescrittiva, delle Linee-guida, Percorsi diagnostico-terapeutici (PDT) e discussione collegiale dei casi. Esiste un monitoraggio da parte dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) dei farmaci ad alto costo e sono vigenti meccanismi di condivisione del rischio di inefficacia di un farmaco ad alto costo tra industrie farmaceutiche, AIFA e Aziende Sanitarie. Sono state istituite le Unità Farmaci Antitumorali (UFA) per ridurre gli spechi dei farmaci e, non ultimo, è stato varato un Codice Unico di Comportamento (CUC) per il personale del Servizio Sanitario Nazionale per ridurre i conflitti d’interesse e combattere la corruzione nei rapporti con le industrie farmaceutiche per quanto riguarda sponsorizzazioni, attività formative, ricerca e sperimentazioni.

Ma è più quello che si deve ancora fare. Innanzitutto è cruciale il problema di assegnare ai farmaci oncologici innovativi il “giusto” prezzo. Il “value” di un farmaco deve essere il giusto rapporto fra l’efficacia (guaribilità, allungamento e qualità della vita, sicurezza) e il suo prezzo. Un farmaco efficace ma ad un prezzo insostenibile per la comunità non apporta benessere ma genera insostenibilità, ingiustizia e disuguaglianze. La risposta dell’Industria Farmaceutica è ormai un ritornello: “Gli enormi costi della ricerca!”. Ed è in parte giusta! Ma la ricerca, da sola, non giustifica i costi esorbitanti di questi farmaci oggi sul mercato. Ci sono altri motivi. Ad esempio i costi legati al marketing che sono di gran lunga superiori a quelli della ricerca e incidono pesantemente sui prezzi dei farmaci.

Occorre che gli Enti regolatori-autorizzatori-negoziatori (European Medicines Agency - EMA, AIFA) rinegozino con l’Industria Farmaceutica i prezzi dei farmaci oncologici innovativi riconducendoli al loro reale “value”. Purtroppo, da uno studio recentissimo, si è dimostrato che l’80%-90% delle terapie approvate da EMA, fra il 2011 e 2016, non determinano un beneficio clinico significativo secondo i criteri stringenti dell’European Society of Medical Oncology (ESMO), che considerano l’impatto di questi farmaci su sopravvivenza, qualità di vita e tossicità. In definitiva questi farmaci sono pagati all’Industria Farmaceutica molto più del loro reale valore.

Pur essendo la collaborazione tra i medici e l’industria farmaceutica potenzialmente utile allo sviluppo delle terapie antitumorali questo rapporto rappresenta per l’industria il cuore del marketing e alimenta una quota molto considerevole di costi, che si ribaltano necessariamente sui prezzi dei farmaci. Inoltre, anche in questo settore, esiste una considerevole letteratura scientifica, che identifica i rapporti finanziari fra case farmaceutiche e medici come potenziali conflitti di interesse.

In conclusione, la lotta contro il cancro è una guerra di trincea fatta di tanta sofferenza e piccoli continui avanzamenti per la quale la parola fine è ancora lontana. Alcuni dei farmaci innovativi oncologici sono efficaci e determinano l’allungamento della vita e il miglioramento della qualità. Ma molti non apportano benefici sostanziali e i prezzi, comunque elevatissimi, non sono proporzionati alla loro reale efficacia e ai costi sostenuti per il loro sviluppo. La crescita, senza precedenti, dei prezzi solleva la questione della “tossicità economica”, individuale e collettiva, con un rischio molto elevato di collasso del SSN. Quello che si sta facendo nei settori dell’appropriatezza, monitoraggio, condivisione del rischio, UFA e CUC non è ancora sufficiente a scongiurare il rischio-bancarotta. Le soluzioni richiedono la collaborazione di Industria Farmaceutica, Autorità regolatorie e autorizzative (EMA, AIFA), Legislatori, Società scientifiche, Aziende Sanitarie, singoli medici, Associazioni dei pazienti e cittadini stessi. Le decisioni devono attraversare criteri condivisi, che definiscano il “value” dei farmaci oncologici innovativi, la rinegoziazione del prezzo in base al valore reale e il contrasto dei conflitti d’interesse fra Industria Farmaceutica e Medici, soprattutto per quanto riguarda il marketing (sponsorizzazioni, attività formative), la ricerca e le sperimentazioni cliniche «profit» svolte nelle Aziende Sanitarie.

Parma, 13.2.2018

Vittorio Franciosi

Medico Oncologo